

IMPLICACIÓN DE LAS METALOPROTEINASAS EN EL ENVEJECIMIENTO CARDIOVASCULAR



Irene Escudero Alonso

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia.

Trabajo Fin de Grado. Febrero 2017

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento, factor de riesgo cardiovascular no modificable, puede superar todos los demás riesgos colectivamente. Por lo tanto, la comprensión de los mecanismos fundamentales que dictan el ritmo del envejecimiento cardiovascular (CV) podría conducir a avances significativos tanto en la prevención como en el tratamiento de las enfermedades CV. A través de las investigaciones presentadas en esta revisión se intenta esclarecer concretamente el papel de las metaloproteinasas (MMPs) en el envejecimiento CV.

El remodelado cardiovascular relacionado con la edad, implica un perfil proinflamatorio de las células de la pared cardiovascular y la matriz extracelular, estimulado por un aumento de mediadores, que a su vez, activan a factores de transcripción que elevan la síntesis de metaloproteinasas (MMPs), efectoras del daño tisular.

OBJETIVOS

- Determinar los mecanismos de regulación de la síntesis de MMPs en condiciones fisiológicas.
- Conocer la relación de las MMPs con las principales cascadas de señalización intracelular y como las disfunciones de estos mecanismos conducen al daño cardiovascular.
- Evaluar la posibilidad de utilizar a MMPs y TIMPs como marcadores de riesgo.

METODOLOGÍA

Artículos científicos consultados a partir de distintas fuentes:



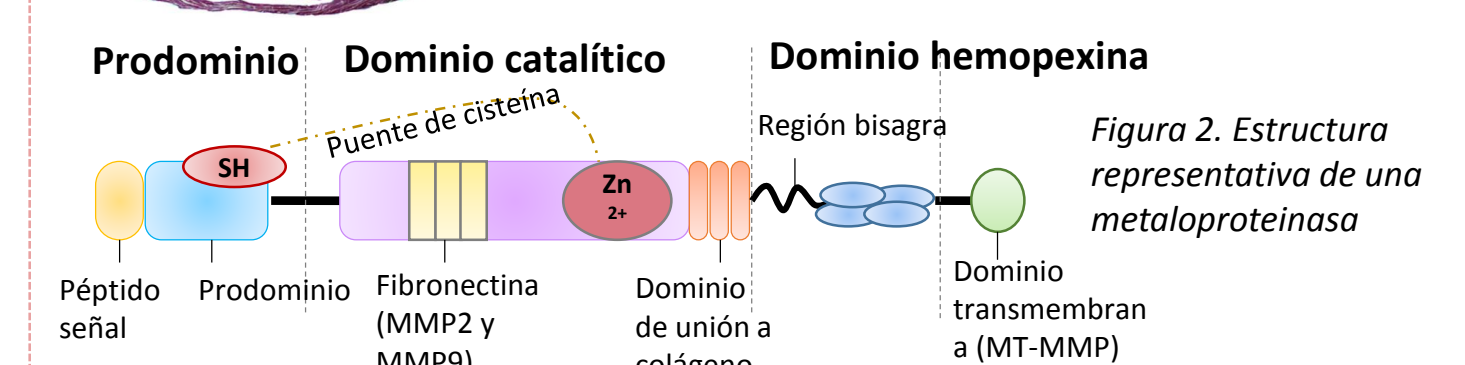
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. MMPs/TIMPs

Las MMPs son enzimas que degradan la matriz extracelular (MEC), disminuyen la distensibilidad y engrosan la pared vascular (fig. 1). Son reguladas por TIMPs. En el envejecimiento se ven aumentadas angiotensina II (Ang II), endotelina-1 (ET-1), citoquinas, especies reactivas de oxígeno (ERO) y factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β) que estimulan a factores de transcripción como NF- κ B, AP-1 y STAT, dando lugar a un aumento de la síntesis de MMPs y una disminución de sus inhibidores (1).

Los TIMPs inhiben de forma selectiva a las MMPs, impidiendo la transformación del zimógeno en proteínasa activa (fig. 2) (2).

Figura 1. Corte transversal de arteria de ratón salvaje (WT) y con sobre-expresión de MMP2. Engrosamiento de la íntima y aumento de dilatación vascular (3).



El aumento de MMPs debido a la edad, y los cambios en las proporciones de las proteínas de matriz pueden cuantificarse y suponer una herramienta diagnóstica y de prevención de enfermedades cardiovasculares (fig 3 y 4).

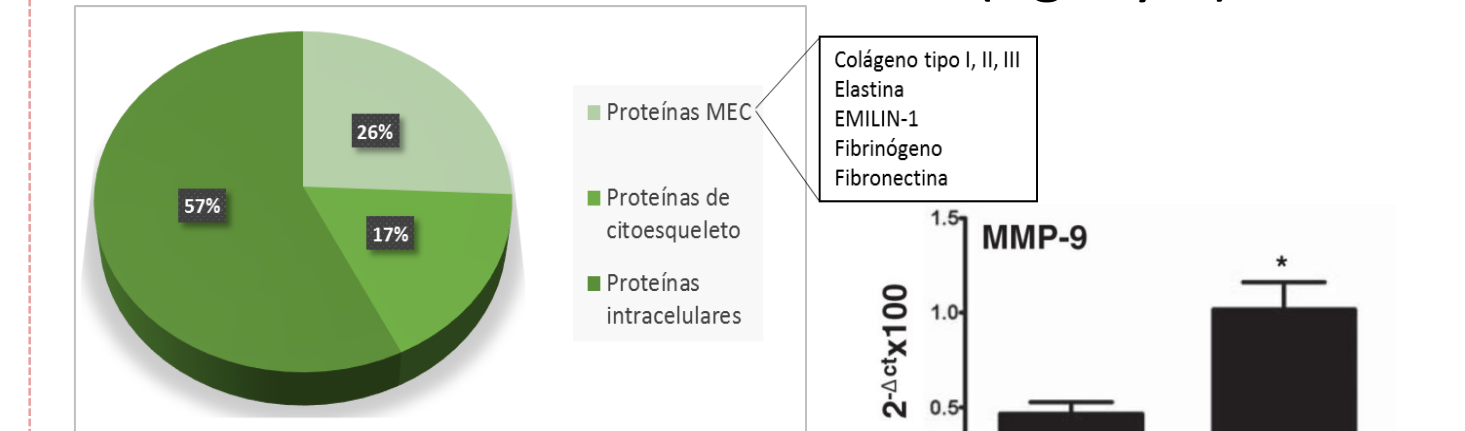


Figura 3. Cambios en las proporciones proteicas de la MEC en relación al envejecimiento (4).

Figura 4. Comparativa de niveles plasmáticos de MMP-9 en ratones adultos y jóvenes (5).

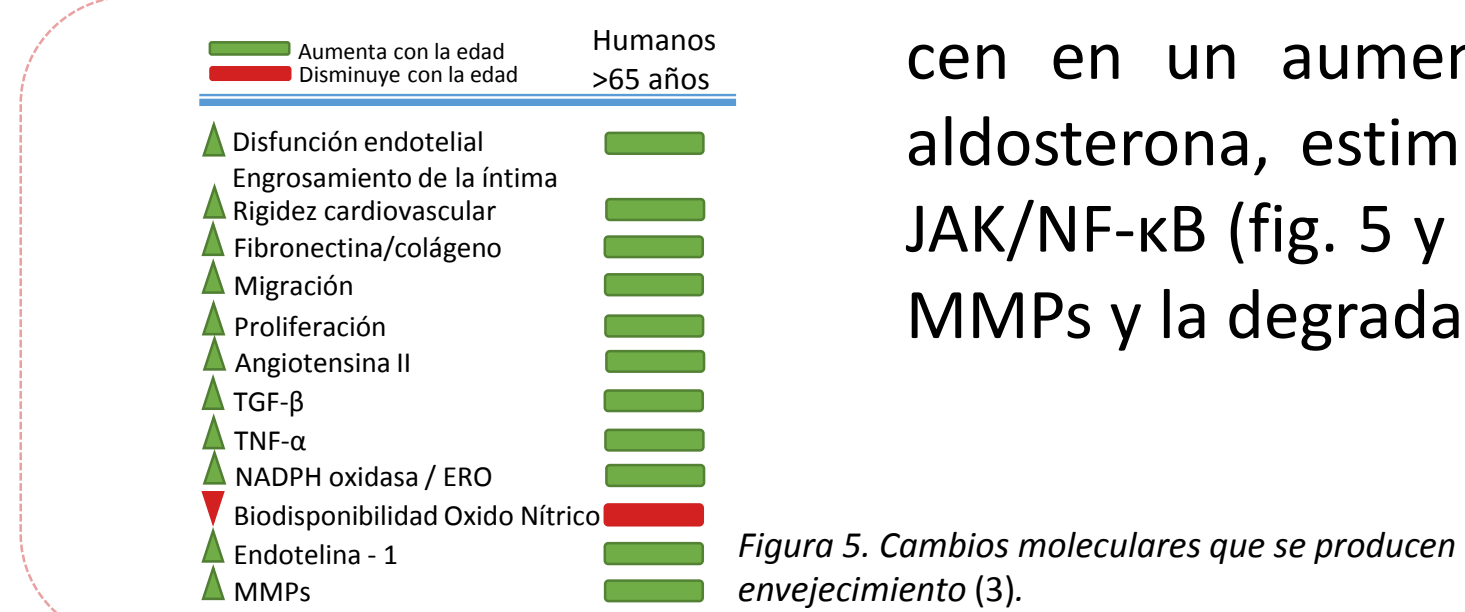


Figura 5. Cambios moleculares que se producen en el envejecimiento (3).

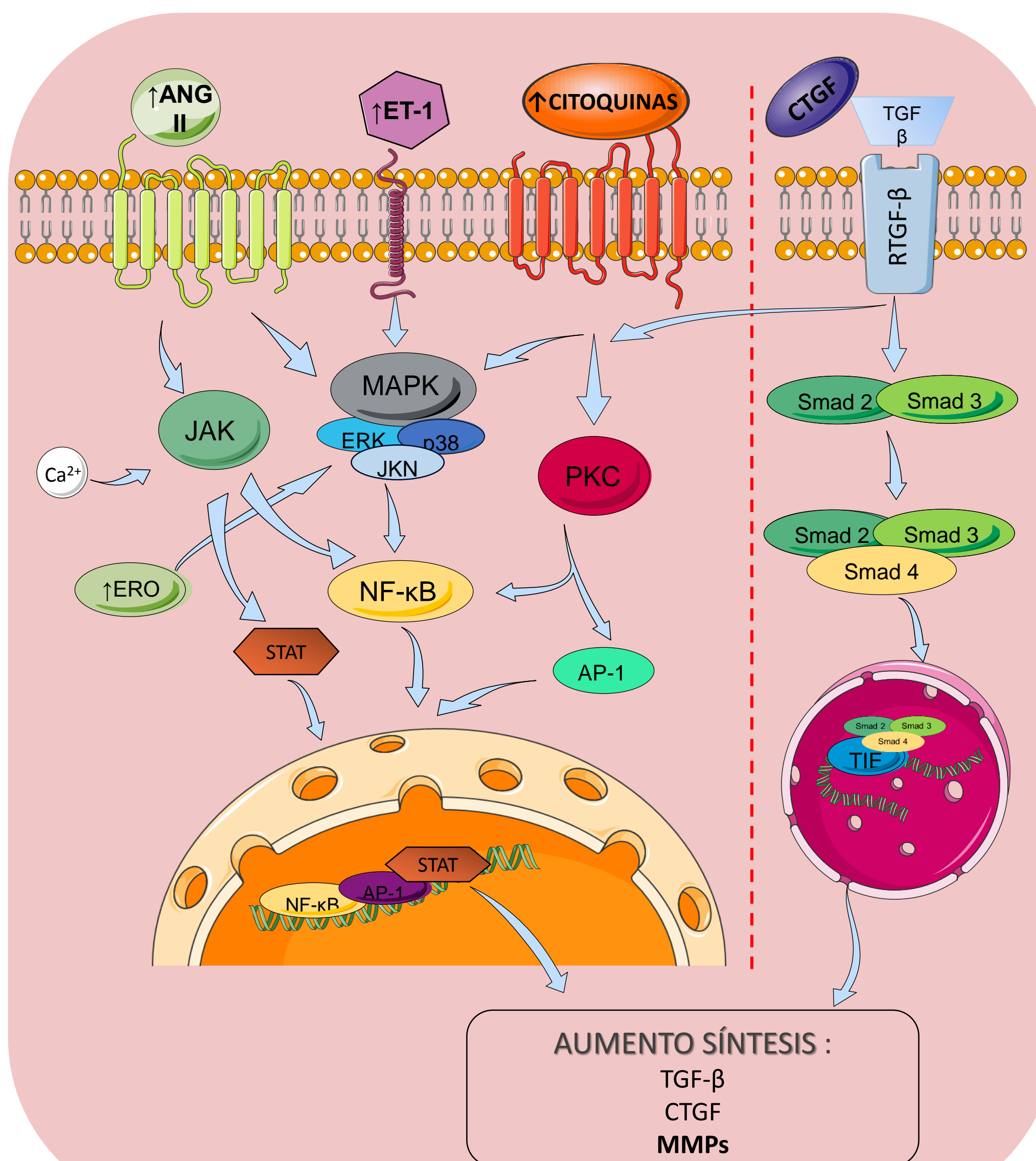


Figura 6. Esquema descriptivo de los factores desencadenantes de la síntesis de metaloproteinasas.

2. ANGIOTENSINA II Y ALDOSTERONA

Durante el envejecimiento se producen disfunciones en el sistema renal que se traduce

en un aumento de la secreción de Ang II y aldosterona, estimulando la cascada de señalización JAK/NF- κ B (fig. 5 y 6), que incrementa la expresión de MMPs y la degradación de la matriz extracelular (6).

6. ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ERO)

La disminución de la superóxido dismutasa con la edad, implica un aumento de las ERO, que actúan como mensajeros intra e intercelulares estimulando la vía MAPK, favoreciendo la síntesis y expresión de MMPs (fig. 9). La estimulación de estas cascadas activa a mediadores proinflamatorios y modifica la matriz extracelular (10).

3. ENDOTELINA-1

Es secretada por el endotelio hacia las células del músculo liso vascular (CMLV). El aumento de su síntesis en el envejecimiento estimula la vía MAPK, aumenta la síntesis de ERO y tiene un efecto positivo sobre TGF- β . Estos niveles conducen a descompensaciones del balance MMPs/TIMPs y al remodelado cardiovascular (6).

4. CITOQUINAS

Se ha demostrado que TNF- α e IL-1 β se elevan con la edad (7). Las cascadas de señalización activan a quinasas y estimulan la formación de complejos de transcripción NF- κ B y AP-1, por la vía de MAPK/PKC, que se traducen en una modificación de la expresión de MMPs (fig. 7)(8).

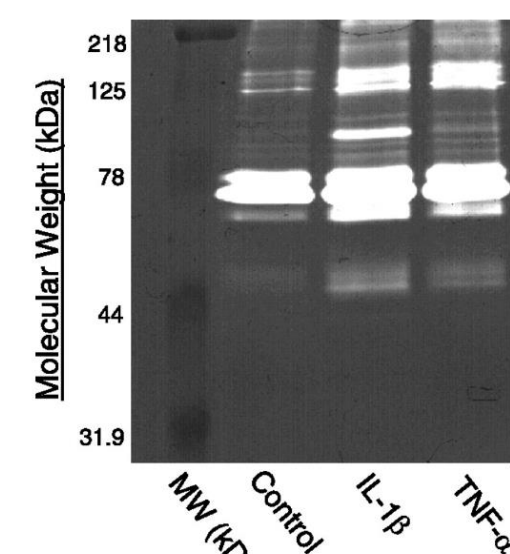


Figura 7. Western blot que demuestra un aumento de la expresión de MMPs en fibroblastos expuestos a citoquinas (3).

5. TGF-β

Es un factor esencial que contribuye a la degradación de proteínas de matriz. Activa a los receptores Smad, que desencadenan la transcripción de MMPs (6) y contribuyen al desequilibrio funcional de la pared cardiovascular asociado a la edad (fig.8)

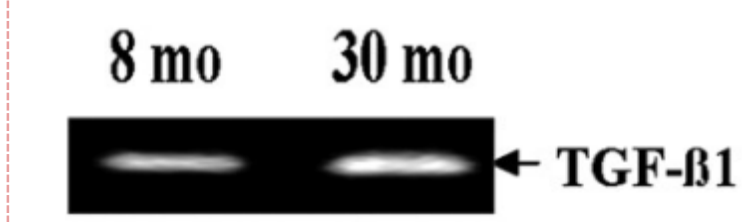


Figura 8. Expresión de TGF-β en ratas jóvenes y adultas (9).

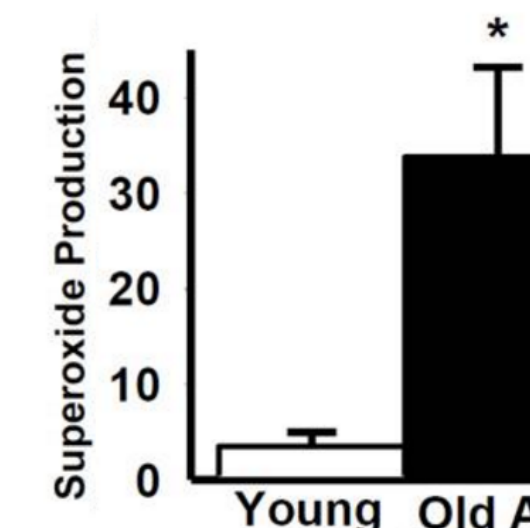


Figura 9. Aumento de los niveles de O₂⁻ en ratas como consecuencia del envejecimiento (11).

CONCLUSIONES

- ✓ 1. En condiciones fisiológicas la actividad de las MMPs está controlada por los inhibidores endógenos (TIMPs), que interactúan con los zimógenos, inhibiendo de forma selectiva a las MMPs.
- ✓ 2. Su activación depende de cascadas de señalización desencadenadas por Ang II, aldosterona, ET-1, TGF- β , CTGF, EROs y citoquinas inflamatorias (TNF- α y IL-1 β). Desequilibrios funcionales en dichas cascadas conducen a la patogénesis cardiovascular.
- ✓ 3. Las MMPs son enzimas efectoras esenciales en el envejecimiento cardiovascular, ya que disminuyen la distensibilidad arterial y la luz vascular. Por este motivo, las MMPs y TIMPs pueden ser consideradas como biomarcadores de riesgo en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in Vascular Remodeling and Vascular Disease. Biochem Pharmacol. 2008;75:346-59.
2. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark L, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, myocardial infarction. Am Heart Jour. 2006;151:1101-8.
3. Francis G. Spinale. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function. APS Jour. 2007; 87:1285-1342.
4. G. Lakatta E. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? J Mol Cell Cardiol. 2015;33(4):395-401.
5. Yabluchanskiy A, Chiao YA, et al. Cardiac aging is initiated by matrix metalloproteinase-9-mediated endothelial dysfunction. Am J Physiol. 2014;306(10):1398-407.
6. Rodríguez Vita J. Implicación de los agentes vasoactivos, Endotelina-1 y Angiotensina II, y de la citoquina profibrótica TGF- β en la génesis de la lesión. 2007.
7. Bruunsgaard H, Skinhoj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen BK. Ageing, tumour necrosis factor- α (TNF- α) and atherosclerosis. Clin Exp Immunol. 2000;121:255-60.
8. Siwik D, Chang D, Colucci W. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. Circ Res. 2000;86:1259-65.
9. Mingyi W and col. Matrix Metalloproteinase 2 Activation of Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) and TGF- β 1-Type II Receptor Signaling Within the Aged Arterial Wall. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26:1503-1509
10. He F, Zuo L. Redox Roles of Reactive Oxygen Species in Cardiovascular diseases. Int J Mol Sci. 2015;11:27770-80.
11. Donato J.A and cols. Life-Long Caloric Restriction Reduces Oxidative Stress and Preserves Nitric Oxide Bioavailability and Function in Arteries of Old Mice. Aging Cell. 2013; 12(5):772-783